

SOLFIDIN® Flash CLONAZEPAM 0,5 mg

Comprimidos de Disolución Bucal Rápida

Vía Oral
Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
Psicotrópico Lista IV

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de disolución bucal rápida **SOLFIDIN® Flash** contiene: Clonazepam 0,5 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa reticulada; Esencia de pomelo; Debitter®; Aspartamo; Lactosa; Povidona; Estearil fumarato de sodio; Celulosa microcristalina.

ADVERTENCIA: RIESGOS POR USO CONCOMITANTE CON OPIOIDES; ABUSO, MAL USO Y ADICCIÓN; y REACCIONES DE DEPENDENCIA Y ABSTINENCIA.
El uso concomitante de benzodiazepinas y opiáceos puede provocar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

Limite las dosis y duraciones al mínimo necesario.

- Realice un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (consulte ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- El uso de benzodiazepinas, incluyendo **SOLFIDIN® Flash**, expone a los usuarios a riesgos de abuso, uso indebido y adicción, lo que puede provocar sobredosis o la muerte. El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas suelen implicar el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol o sustancias ilícitas, lo que se asocia con una mayor frecuencia de efectos adversos graves. Antes de recetar **SOLFIDIN® Flash** y durante el tratamiento, evalúe el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente (consulte las ADVERTENCIAS).
- El uso continuado de benzodiazepinas, incluyendo **SOLFIDIN® Flash**, puede provocar dependencia física clínicamente significativa. El riesgo de dependencia y abstinencia aumenta con la duración del tratamiento y las dosis diarias más altas. La interrupción brusca o la reducción rápida de la dosis de **SOLFIDIN® Flash** tras el uso continuado puede desencadenar reacciones de abstinencia agudas, que pueden ser potencialmente mortales. Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, se debe suspender gradualmente la dosis de **SOLFIDIN® Flash** o reducir la dosis (véanse las secciones DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: N03AE01.
Derivado de la Benzodiazepina. Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Trastornos convulsivos:

SOLFIDIN® Flash es útil, solo o como complemento, en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (variante del petit mal) y de las convulsiones acinéticas y mioclónicas. En pacientes con crisis de ausencia (petit mal) que no han respondido a las succinimidas, **SOLFIDIN® Flash** puede ser útil.

En algunos estudios, hasta el 30 % de los pacientes han presentado una pérdida de la actividad anticonvulsiva, a menudo en los 3 meses posteriores a la administración. En algunos casos, un ajuste de la dosis puede restablecer la eficacia.

Trastorno de pánico:

SOLFIDIN® Flash está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia, según la definición del DSM-V. El trastorno de pánico se caracteriza por la aparición de ataques de pánico inesperados y la preocupación asociada por sufrir nuevos ataques, inquietud por las implicaciones o consecuencias de los ataques y/o un cambio significativo en el comportamiento relacionado con los ataques.

La eficacia de los comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam se estableció en dos ensayos de 6 a 9 semanas de duración en pacientes con trastorno de pánico cuyos diagnósticos correspondían a la categoría DSM-III R de trastorno de pánico (ver Ensayos clínicos).

El trastorno de pánico (DSM-V) se caracteriza por ataques de pánico inesperados y recurrentes, es decir, un período discreto de miedo o malestar intenso en el que cuatro (o más) de los siguientes síntomas se desarrollan abruptamente y alcanzan un pico en 10 minutos: (1) palpitaciones, latidos fuertes o ritmo cardíaco acelerado; (2) sudoración; (3) temblores o sacudidas; (4) sensaciones de falta de aire o sofocación; (5) sensación de ahogo; (6) dolor o malestar en el pecho; (7) náuseas o malestar abdominal; (8) sensación de mareo, inestabilidad, aturdimiento o desmayo; (9) desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (estar separado de uno mismo); (10) miedo a perder el control; (11) miedo a morir; (12) parestesias (sensaciones de entumecimiento u hormigueo); (13) escalofríos o sofocos.

La eficacia de los comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam en el uso a largo plazo, es decir, durante más de 9 semanas, no se ha estudiado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados. El médico que opte por usar **SOLFIDIN® Flash** durante periodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente (véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el clonazepam ejerce sus efectos anticonvulsivos y antipánico, aunque se cree que está relacionado con su capacidad para potenciar la actividad del ácido gamma aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central. Se antagonizan las convulsiones convulsivas por reojeses por pentilentetrazol o, en menor medida, estimulación eléctrica, al igual que las convulsiones producidas por estimulación fótica en babuinos susceptibles. También se produce un efecto de domesticación en primates agresivos, debilidad muscular e hipnosis. En humanos, el clonazepam es capaz de suprimir la descarga de punta y onda en las crisis de ausencia (petit mal) y de disminuir la frecuencia, amplitud, duración y propagación de la descarga en las convulsiones motoras menores.

Propiedades farmacocinéticas

El clonazepam se absorbe rápida y completamente tras la administración oral. Su biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 90 %. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 4 horas después de la administración oral. El clonazepam se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 85 %. Se metaboliza ampliamente, y menos del 2 % del clonazepam inalterado se excreta en la orina. La biotransformación se produce principalmente por la reducción del grupo 7-nitro al derivado 4-amino. Este derivado puede acetilarse, hidroxilarse y glucuronizarse. El citocromo P-450, incluido el CYP3A, puede desempeñar un papel importante en la reducción y oxidación del clonazepam. La semivida de eliminación del clonazepam suele

ser de 30 a 40 horas. La farmacocinética del clonazepam es independiente de la dosis en todo el rango de dosificación. No hay evidencia de que el clonazepam induzca su propio metabolismo ni el de otros fármacos en humanos.

Farmacocinética en subpoblaciones y en estados patológicos:

No se han realizado estudios controlados que examinen la influencia del sexo y la edad en la farmacocinética del clonazepam, ni se han estudiado los efectos de la enfermedad renal o hepática en dicha farmacocinética. Dado que el clonazepam se metaboliza en el hígado, es posible que la enfermedad hepática afecte su eliminación. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar clonazepam a estos pacientes.

Ensayos clínicos:

Trastorno de pánico:

La eficacia de los comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam en el tratamiento del trastorno de pánico se demostró en dos estudios doble ciego controlados con placebo en pacientes ambulatorios adultos con diagnóstico primario de trastorno de pánico (DSM-III-R), con o sin agorafobia. En estos estudios, los comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam demostraron ser significativamente más eficaces que el placebo en el tratamiento del trastorno de pánico, en cuanto a la variación con respecto al valor inicial en la frecuencia de los ataques de pánico, la Escala de Impresión Global del Clínico de Gravedad de la Enfermedad y la Escala de Impresión Global del Clínico de Mejoría.

El Estudio 1 fue un estudio de dosis fija de 9 semanas de duración, que incluyó dosis de clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida de 0,5, 1, 2, 3 o 4 mg/día o placebo. Este estudio se realizó en cuatro fases: una fase inicial con placebo de 1 semana, una fase de titulación ascendente de 3 semanas, una fase de dosis fija de 6 semanas y una fase de interrupción de 7 semanas. Solo se observó una diferencia significativa con respecto al placebo de forma consistente en el grupo de 1 mg/día. La diferencia entre el grupo de 1 mg y el placebo en la reducción del número de ataques de pánico completos desde el inicio fue de aproximadamente un ataque de pánico por semana. Al final del estudio, el 74 % de los pacientes que recibieron clonazepam 1 mg/día no presentaron ataques de pánico completos, en comparación con el 56 % de los pacientes tratados con placebo.

El Estudio 2 fue un estudio de dosis flexible de 6 semanas de duración con clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida en un rango de dosis de 0,5 a 4 mg/día o placebo. Este estudio se realizó en tres fases: una fase inicial con placebo de 1 semana, una fase de dosis óptima de 6 semanas y una fase de interrupción de 6 semanas. La dosis media de clonazepam al final del período de dosificación óptima fue de 2,3 mg/día. La diferencia entre clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida y placebo en la reducción del número de ataques de pánico completos desde el inicio fue de aproximadamente un ataque de pánico por semana. Al final del estudio, el 62 % de los pacientes que recibieron clonazepam no presentaron ataques de pánico completos, en comparación con el 37 % de los pacientes tratados con placebo.

Los análisis de subgrupos no indicaron que hubiera diferencias en los resultados del tratamiento en función de la raza o el género.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El clonazepam se presenta en comprimidos de disolución bucal rápida. Inmediatamente después de abrir el blíster, con las manos secas, extraiga el comprimido y colóquelo en la boca. El comprimido se desintegra rápidamente en la saliva, por lo que se puede tragar fácilmente con o sin agua.

Trastornos convulsivos:

Adultos:

La dosis inicial para adultos con trastornos convulsivos no debe exceder los 1,5 mg/día, dividida en tres dosis. La dosis puede aumentarse en incrementos de 0,5 a 1 mg cada 3 días hasta que las convulsiones se controlen adecuadamente o hasta que los

efectos secundarios impidan un aumento adicional. La dosis de mantenimiento debe individualizarse para cada paciente según su respuesta. La dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg. El uso de múltiples anticonvulsivos puede aumentar los efectos adversos depresores. Esto debe considerarse antes de añadir SOLFIDIN® Flash a un régimen anticonvulsivo existente.

Pacientes pediátricos:

Los comprimidos de SOLFIDIN® Flash se administran por vía oral. Para minimizar la somnolencia, la dosis inicial para lactantes y niños (hasta 10 años o 30 kg de peso corporal) debe ser de entre 0,01 y 0,03 mg/kg/día, sin exceder los 0,05 mg/kg/día, administrada en dos o tres tomas. La dosis no debe aumentarse más de 0,25 a 0,5 mg cada tres días hasta alcanzar una dosis diaria de mantenimiento de 0,1 a 0,2 mg/kg de peso corporal, a menos que se controlen las convulsiones o los efectos secundarios impidan un aumento adicional. Siempre que sea posible, la dosis diaria debe dividirse en tres dosis iguales. Si las dosis no se dividen equitativamente, la dosis más alta debe administrarse antes de acostarse.

Pacientes geriátricos:

No existe experiencia en ensayos clínicos con clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida en pacientes con trastornos convulsivos de 65 años o más. En general, los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con dosis bajas de SOLFIDIN® Flash y ser observados estrechamente (véase PRECAUCIONES: Uso geriátrico)

Trastorno de pánico:

Adultos:

La dosis inicial para adultos con trastorno de pánico es de 0,25 mg dos veces al día. Se puede aumentar la dosis objetivo de 1 mg/día para la mayoría de los pacientes después de 3 días. La dosis recomendada de 1 mg/día se basa en los resultados de un estudio de dosis fija en el que el efecto óptimo se observó con 1 mg/día. Dosis más altas de 2, 3 y 4 mg/día en ese estudio fueron menos efectivas que la dosis de 1 mg/día y se asociaron con más efectos adversos. Sin embargo, es posible que algunos pacientes individuales se beneficien de dosis de hasta un máximo de 4 mg/día, y en esos casos, la dosis puede aumentarse en incrementos de 0,125 a 0,25 mg dos veces al día cada 3 días hasta que el trastorno de pánico se controle o hasta que los efectos secundarios hagan que los aumentos adicionales sean indeseables. Para reducir la inconveniencia de la somnolencia, puede ser conveniente la administración de una dosis antes de acostarse.

El tratamiento debe suspenderse gradualmente, con una disminución de 0,125 mg dos veces al día cada 3 días, hasta la suspensión completa del fármaco.

No existe evidencia científica que permita determinar la duración del tratamiento con clonazepam. Por lo tanto, el médico que opte por usar SOLFIDIN® Flash durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la eficacia a largo plazo del fármaco para cada paciente.

Pacientes pediátricos:

No existe experiencia en ensayos clínicos con comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam en pacientes con trastorno de pánico menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

No existe experiencia en ensayos clínicos con clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida en pacientes con trastorno de pánico de 65 años o más. En general, los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con dosis bajas de SOLFIDIN® Flash y ser observados estrechamente (véase PRECAUCIONES: Uso geriátrico)

Interrupción o reducción de la dosis de SOLFIDIN® Flash

Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, aumento de la frecuencia de las convulsiones y estado epiléptico, suspenda gradualmente la administración de SOLFIDIN® Flash o reduzca la dosis. Si un paciente presenta reacciones de abstinencia, considere pausar la reducción o aumentar la dosis al nivel previo. Posteriormente, reduzca la dosis más lentamente (véanse las ADVERTENCIAS: Dependencia y reacciones de abstinencia)

CONTRAINDICACIONES

SOLFIDIN® Flash están contraindicado en pacientes con las siguientes afecciones:

- Antecedentes de sensibilidad a las benzodiazepinas o a cualquiera de los excipientes del fármaco
- Evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática significativa

Glaucoma agudo de ángulo estrecho (puede utilizarse en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que estén recibiendo terapia adecuada).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han informado ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiépilépticos en diferentes indicaciones. Un meta-análisis de ensayos aleatorios controlados con placebo de fármacos antiépilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo mayor para Clonazepam.

Debido a esto los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de ideación y conductas suicidas, debiendo considerarse el tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de buscar consejo médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

Los pacientes con antecedentes de depresión y/o intentos de suicidio deben mantenerse bajo supervisión estrecha.

El Clonazepam debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia pulmonar crónica o con insuficiencia de la función renal o hepática, y en los ancianos o personas debilitadas. En estos casos la dosis generalmente debe reducirse.

Al igual que con todos los otros medicamentos antiépilépticos, el tratamiento con Clonazepam, aunque de corta duración, no debe ser interrumpido de forma abrupta, sino que debe retirarse mediante reducción gradual de la dosis teniendo en cuenta el riesgo de precipitar el estado epiléptico. Esta precaución también se debe tomar cuando se retira el otro medicamento mientras el paciente todavía está recibiendo tratamiento con Clonazepam. El uso prolongado de las benzodiazepinas puede dar como resultado el desarrollo de dependencia con síntomas de abstinencia al abandonar el uso.

El Clonazepam sólo puede utilizarse con especial precaución en pacientes con ataxia espinal o cerebelosa, en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas y en pacientes con daño hepático grave (por ejemplo, cirrosis del hígado).

El Clonazepam debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

En lactantes y niños pequeños el Clonazepam puede causar un aumento en la producción de saliva y la secreción bronquial. Por lo tanto se debe prestar especial atención a mantener la permeabilidad de las vías respiratorias.

La dosificación de Clonazepam debe ajustarse cuidadosamente a las necesidades individuales de los pacientes con enfermedad preexistente del sistema respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o del hígado y en pacientes sometidos a tratamiento con otros medicamentos de acción central o agentes anticonvulsivantes (antiepilépticos) (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

El Clonazepam se considera probablemente no porfirigénico a dosis bajas, aunque hay algunas evidencias contradictorias de porfirigenicidad a dosis más altas. Por lo tanto, en pacientes con porfiria, el Clonazepam debe utilizarse con cuidado.

Al igual que todos los medicamentos de este tipo, el Clonazepam puede, en función de la dosis, la administración y la susceptibilidad individual, modificar las reacciones del paciente (por ejemplo, la capacidad de conducción, comportamiento en el tráfico).

En casos de pérdida o duelo, la adaptación psicológica puede ser inhibida por las benzodiazepinas.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

No se recomienda

En combinación con Clonazepam, el alcohol puede modificar los efectos del fármaco, comprometer el éxito de la terapia o dar lugar a efectos secundarios impredecibles (ver Advertencias y Precauciones).

Tomar en cuenta

Fármacos de acción central: Se pueden producir efectos de intensificación de la sedación, la respiración y la hemodinamia cuando el Clonazepam se administra conjuntamente con cualquier depresor de acción central, por ejemplo, el alcohol y otros agentes anticonvulsivantes (antiepilépticos), anestésicos, hipnóticos, fármacos psicoactivos y algunos analgésicos, así como relajantes musculares y puede dar lugar a una potenciación mutua de los efectos de los medicamentos (ver Sobredosis). En la terapia de combinación con medicamentos de acción central, la dosis de cada fármaco debe ser ajustada para alcanzar el efecto óptimo.

Fármacos antiépilépticos: Cuando el Clonazepam se utiliza en combinación con otros fármacos antiépilépticos, los efectos secundarios como sedación y apatía, y la toxicidad pueden ser más evidentes, sobre todo con hidantoínas o fenobarbital, y las combinaciones que los incluyen. Esto requiere un cuidado especial en el ajuste de dosis en las etapas iniciales del tratamiento. La combinación de Clonazepam y valproato de sodio rara vez se ha asociado con el desarrollo de un estado epiléptico de ausencia. Aunque algunos pacientes toleran y se benefician de esta combinación de fármacos, este peligro potencial debe tenerse en cuenta cuando se considera su uso. Los fármacos antiépilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato pueden aumentar la eliminación del Clonazepam lo que disminuye las concentraciones plasmáticas de este último durante el tratamiento combinado.

Interacciones farmacocinéticas: el Clonazepam por sí mismo no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como sertralina y fluoxetina no afectan a la farmacocinética de Clonazepam cuando se administran de forma concomitante. Los inhibidores conocidos de las enzimas hepáticas, por ejemplo, cimetidina, han demostrado reducir la eliminación de benzodiazepinas y pueden potenciar su acción e inductores de las enzimas hepáticas, por ejemplo, rifampicina, pueden aumentar la eliminación de las benzodiazepinas. En el tratamiento simultáneo con fenitoína o primidona se ha observado ocasionalmente un cambio, por lo general un aumento, en la concentración sérica de estas dos sustancias. Efecto del uso concomitante de benzodiazepinas y opiáceos: El uso concomitante de benzodiazepinas y opiáceos aumenta el riesgo de depresión respiratoria debido a sus acciones en diferentes receptores del SNC que controlan la respiración. Las benzodiazepinas interactúan en los receptores GABA, y los opiáceos interactúan principalmente en los receptores mu. Cuando se combinan benzodiazepinas y opiáceos, existe la posibilidad de que las benzodiazepinas empeoren significativamente la depresión respiratoria relacionada con opiáceos. Limite la dosis y la duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opiáceos, y realice un seguimiento estrecho de los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación. Efecto del clonazepam sobre la farmacocinética de otros fármacos:

El clonazepam no parece alterar la farmacocinética de la fenitoína, la carbamazepina ni el fenobarbital. No se ha investigado el efecto del clonazepam sobre el metabolismo de otros fármacos.

Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética del clonazepam:

Los informes de la literatura sugieren que la ranitidina, un agente que disminuye la acidez estomacal, no altera en gran medida la farmacocinética del clonazepam.

En un estudio en el que se administró comprimido de disolución bucal rápida de clonazepam de 2 mg con y sin propantelina (un agente anticolinérgico con múltiples efectos en el tracto gastrointestinal) a voluntarios sanos, el AUC de clonazepam fue un 10 % menor y la C_{max} de clonazepam fue un 20 % menor cuando se administró con propantelina en comparación con cuando se administró sola.

La fluoxetina no afecta la farmacocinética del clonazepam. Los inductores del citocromo P-450, como la fenitoina, la carbamazepina y el fenobarbital, inducen el metabolismo del clonazepam, causando una disminución de aproximadamente el 30 % en sus niveles plasmáticos. Aunque no se han realizado estudios clínicos, debido a la participación de la familia del citocromo P-450 3A en el metabolismo del clonazepam, los inhibidores de este sistema enzimático, en particular los antifúngicos orales, deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben clonazepam.

Interacciones farmacodinámicas:

La acción depresora del SNC de los fármacos de la clase de las benzodiazepinas puede ser potenciada por el alcohol, los narcóticos, los barbitúricos, los hipnóticos no barbitúricos, los agentes ansiolíticos, las clases de agentes antipsicóticos fenotiazinas, toxanteno y butirofenona, los inhibidores de la monoaminooxidasa y los antidepresivos tricíclicos, y por otros fármacos anticonvulsivos.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD:

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con clonazepam. Los datos actualmente disponibles no son suficientes para determinar el potencial genotóxico del clonazepam.

En un estudio de fertilidad de dos generaciones en el que se administró clonazepam por vía oral a ratas a dosis de 10 y 100 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces y 24 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 20 mg/día para el trastorno convulsivo y 4 mg/día para el trastorno de pánico, respectivamente, sobre una base de mg/m²), hubo una disminución en el número de embarazos y en el número de crías que sobrevivieron hasta el destete.

EMBARAZO

Resumen de riesgos:

Se ha reportado que los neonatos de madres que consumen benzodiazepinas al final del embarazo experimentan síntomas de sedación y/o abstinencia neonatal (véanse ADVERTENCIAS: Sedación neonatal y síndrome de abstinencia y PRECAUCIONES).

Consideraciones clínicas:
Los datos disponibles de estudios observacionales publicados en mujeres embarazadas

expuestas a benzodiazepinas no indican una asociación clara entre estas y defectos congénitos graves (véanse Datos). La administración de clonazepam a conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad en el desarrollo, incluyendo un aumento en la incidencia de malformaciones fetales, en dosis similares o inferiores a las terapéuticas en pacientes

(véase Datos en Animales)

Los datos sobre otras benzodiazepinas sugieren la posibilidad de efectos a largo plazo sobre la función neuroconductual e inmunológica en animales tras la exposición prenatal a benzodiazepinas en dosis clínicamente relevantes.

Se desconoce el riesgo subyacente de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos presentan un riesgo subyacente de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general estadounidense, el riesgo estimado de defectos

congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente diagnosticados es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales:

Las benzodiazepinas atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria, hipotonía y sedación en neonatos. Vigile a los neonatos expuestos a SOLFIDIN® Flash durante el embarazo o el parto para detectar signos de sedación, depresión respiratoria, hipotonía y problemas de alimentación. Vigile a los neonatos expuestos a SOLFIDIN® Flash durante el embarazo para detectar signos de abstinencia. Maneje a estos neonatos de acuerdo a la situación (ver ADVERTENCIAS: Sedación neonatal y síndrome de abstinencia)

Datos

Datos humanos:

Los datos publicados de estudios observacionales sobre el uso de benzodiazepinas durante el embarazo no indican una asociación clara entre estas y defectos congénitos graves. Si bien estudios preliminares informaron un mayor riesgo de malformaciones congénitas con diazepam y clordiazepóxido, no se observó un patrón consistente. Además, la mayoría de los estudios de casos y controles y de cohortes más recientes sobre el uso de benzodiazepinas durante el embarazo, ajustados por la exposición a alcohol, tabaco y otros medicamentos como factores de confusión, no han confirmado estos hallazgos.

Datos de los animales:

En tres estudios en los que se administraron comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam por vía oral a conejas preñadas en dosis de 0,2, 1, 5 o 10 mg/kg/día (aproximadamente 0,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 20 mg/día para trastornos convulsivos y equivalente a la dosis máxima de 4 mg/día para el trastorno de pánico, en mg/m²) durante el período de organogénesis, se observó un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, párpado abierto, esternonas fusionadas y defectos en las extremidades) con una incidencia baja e independiente de la dosis en camadas expuestas de todos los grupos de dosificación. Se observaron reducciones en la ganancia de peso materna con dosis de 5 mg/kg/día o superiores, y en un estudio se observó una reducción en el crecimiento embrionario con una dosis de 10 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos maternos ni embrionarios en ratones y ratas luego de la administración durante la organogénesis de dosis orales de hasta 15 mg/kg/día o 40 mg/kg/día, respectivamente (4 y 20 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 20 mg/día para trastornos convulsivos y 20 y 100 veces la dosis máxima de 4 mg/día para trastorno de pánico, respectivamente, sobre una base de mg/m²).

Madres lactantes

Resumen de riesgos:

El clonazepam se excreta en la leche materna. Se han reportado casos de sedación, mala alimentación y escaso aumento de peso en lactantes expuestos a benzodiazepinas a través de la leche materna. No existen datos sobre los efectos del clonazepam en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de la madre de tomar SOLFIDIN® Flash y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido a este medicamento o a la afección materna subyacente.

Consideraciones clínicas:

Los bebés expuestos al clonazepam a través de la leche materna deben ser monitoreados para detectar sedación, mala alimentación y escaso aumento de peso.

Uso pediátrico:

Debido a la posibilidad de que los efectos adversos sobre el desarrollo físico o mental puedan manifestarse solo después de muchos años, es importante considerar los beneficios y riesgos del uso a largo plazo de SOLFIDIN® Flash en pacientes pediátricos que reciben tratamiento por trastorno convulsivo (ver INDICACIONES Y USO y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN). No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes

pediátricos con trastorno de pánico menores de 18 años.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos con clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de forma diferente a la de sujetos más jóvenes. Otras experiencias no han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes de edad avanzada y jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, comenzando generalmente con el límite inferior del rango de dosificación, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Dado que el clonazepam se metaboliza en el hígado, es posible que una enfermedad hepática afecte su eliminación. Los metabolitos de los comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam se excretan por vía renal; para evitar su acumulación excesiva, se debe tener precaución al administrar el fármaco a pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar una función hepática o renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede ser útil evaluar la función hepática o renal al momento de la selección.

Los medicamentos sedantes pueden producir confusión y sedación excesiva en los ancianos; por lo general, a los pacientes ancianos se les debe iniciar el tratamiento con dosis bajas de SOLFIDIN® Flash y se les debe observar de cerca.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Como regla general, a los pacientes epilépticos no se les permite conducir. Aun cuando se controlen adecuadamente con Clonazepam, hay que recordar que cualquier aumento en la dosis o la alteración en los tiempos de la dosis pueden modificar las reacciones de los pacientes, dependiendo de la susceptibilidad individual. Incluso si se toma según las indicaciones, el Clonazepam puede disminuir las reacciones a tal punto que la capacidad para conducir un vehículo u operar maquinaria se vea afectada. Este efecto se ve agravado por el consumo de alcohol. Manejar, operar maquinaria y otras actividades peligrosas por lo tanto deben evitarse por completo o por lo menos durante los primeros días de tratamiento. La decisión sobre esta cuestión recae en el médico del paciente y debe basarse en la respuesta del paciente al tratamiento y la dosificación involucrada.

REACCIONES ADVERSAS

Las experiencias adversas de los comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam se proporcionan por separado para los pacientes con trastornos convulsivos y con trastorno de pánico.

Trastornos convulsivos:

Los efectos secundarios más frecuentes de los comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam se relacionan con la depresión del SNC. La experiencia en el tratamiento de convulsiones ha demostrado que se ha presentado somnolencia en aproximadamente el 50% de los pacientes y ataxia en aproximadamente el 30%. En algunos casos, estos efectos pueden disminuir con el tiempo; se han observado problemas de conducta en aproximadamente el 25% de los pacientes. Otros, enumerados por sistema, incluyendo los identificados durante el uso posterior a la aprobación de los comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam, son:

Cardiovascular: Palpitaciones

Dermatológicas: Pérdida de cabello, hirsutismo, erupción cutánea, edema facial y de tobillos.

Gastrointestinales: Anorexia, lengua saburral, estreñimiento, diarrea, boca seca, encopresis, gastritis, aumento del apéptico, náuseas, eructos dolorosos.

Genitourinario: Disuria, enuresis, nicturia, retención urinaria.

Hematopoyético: Anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia

Hepático: Hepatomegalia, elevaciones transitorias de las

transaminasas séricas y la fosfatasa alcalina.

Músculoesquelético: Debilidad muscular, dolores.

Varios: Deshidratación, deterioro general, fiebre, linfadenopatía, pérdida o aumento de peso.

Neurológico: Movimientos oculares anormales, afonía, movimientos coreiformes, coma, diplopía, disartria, disdiadococinesia, aspecto de "ojos vidriosos", dolor de cabeza, hemiparesia, hipotonia, nistagmo, depresión respiratoria, dificultad para hablar, temblor, vértigo.

Psiquiátricas: Confusión, depresión, amnesia, alucinaciones, histeria, aumento de la libido, insomnio, psicosis (los efectos conductuales son más frecuentes en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos). Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos. Respiratorio: Congestión torácica, rinorrea, dificultad para respirar, hipersecreción en las vías respiratorias superiores.

Trastorno de pánico:

Los eventos adversos durante la exposición a clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida se obtuvieron mediante notificación espontánea y fueron registrados por investigadores clínicos utilizando la terminología de su elección. Por consiguiente, no es posible proporcionar una estimación significativa de la proporción de personas que experimentaron eventos adversos sin agrupar previamente tipos similares de eventos en un número menor de categorías estandarizadas. En las tablas y tabulaciones siguientes, se ha utilizado la terminología del diccionario CIGY para clasificar los eventos adversos notificados, excepto en ciertos casos en los que los términos redundantes se combinaron en términos más significativos, como se indica a continuación.

Las frecuencias indicadas de eventos adversos representan la proporción de personas que experimentaron, al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento del tipo mencionado. Un evento se consideró emergente del tratamiento si se presentó por primera vez o empeoró durante la terapia después de la evaluación inicial.

Hallazgos adversos observados en ensayos a corto plazo controlados con placebo:

Eventos adversos asociados con la interrupción del tratamiento:

En general, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue del 17 % en el grupo de clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida, en comparación con el 9 % del grupo placebo, según los datos combinados de dos ensayos de 6 a 9 semanas. Los eventos más comunes (≥ 1 %) asociados con la interrupción y una tasa de abandono dos veces o mayor para el grupo de clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida que para el grupo placebo fueron los siguientes:

Tabla 2. Eventos adversos más comunes (≥1%) asociados con la interrupción del tratamiento

Evento adverso	Comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam (N=374)	Placebo (N=294)
Somnolencia	7%	1%
Depresión	4%	1%
Mareo	1%	<1%
Nerviosismo	1%	0%
Ataxia	1%	0%
Capacidad intelectual reducida	1%	0%

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia del 1% o más entre los pacientes tratados con comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam:

La Tabla 3 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más

cercano, de eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda del trastorno de pánico en un grupo de dos ensayos de 6 a 9 semanas de duración. Se incluyen los eventos notificados en el 1 % o más de los pacientes tratados con clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida (dosis de 0,5 a 4 mg/día) y cuya incidencia fue mayor que en los pacientes tratados con placebo. El médico prescriptor debe tener en cuenta que las cifras de la Tabla 3 no permiten predecir la incidencia de efectos secundarios en la práctica médica habitual, cuando las características de los pacientes y otros factores difieren de los observados en los ensayos clínicos. Asimismo, las frecuencias citadas no pueden compararse con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas con diferentes tratamientos, usos e investigadores. Sin embargo, las cifras citadas proporcionan al médico prescriptor una base para estimar la contribución relativa de los factores farmacológicos y no farmacológicos a la incidencia de efectos secundarios en la población estudiada.

Tabla 3. Incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo de 6 a 9 semanas*

Dosis diaria máxima de clonazepam						
Evento adverso por Sistema corporal	<1mg	1-<2mg	2-<3mg	≥3mg	Todos los grupos de comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam	Placebo
	n=96	n=129	n=113	n=235	N=574	N=294
	%	%	%	%	%	%
Sistema nervioso central y periférico						
Somnolencia [†]	26	35	50	36	37	37
Mareo	5	5	12	8	8	8
Coordinación Anormal [†]	1	2	7	9	6	6
Ataxia [†]	2	1	8	8	5	5
Disartria [†]	0	0	4	3	2	2
Trastornos psiquiátricos						
Depresión	7	6	8	8	7	1
Trastorno de la memoria	2	5	2	5	4	2
Nerviosismo	1	4	3	4	3	2
Capacidad intelectual reducida	0	2	4	3	2	0
Labilidad emocional	0	1	2	2	1	1
Disminución de la libido	0	1	3	1	1	0
Confusión	0	2	2	1	1	0
Sistema respiratorio						
Infección del tracto respiratorio superior [†]	10	10	7	6	8	4
Sinusitis	4	2	8	4	4	3
Rinitis	3	2	4	2	2	1
Tos	2	2	4	0	2	0
Faringitis	1	1	3	2	2	1
Bronquitis	1	0	2	2	1	1
Sistema gastrointestinal						
Constipación [†]	0	1	5	3	2	2
Disminución del apetito	1	1	0	3	1	1

Dolor abdominal [†]	2	2	2	0	1	1
El cuerpo en su totalidad						
Fatiga	9	6	7	7	7	4
Reacción alérgica	3	1	4	2	2	1
Músculos y esqueleto						
Mialgia	2	1	4	0	1	1
Trastornos del mecanismo de resistencia						
Influenza	3	2	5	5	4	3
Sistema urinario						
Micción frecuente	1	2	2	1	1	0
Infección del tracto urinario [†]	0	0	2	2	1	0
Trastornos de la visión						
Visión borrosa	1	2	3	0	1	1
Trastornos reproductivos [†]						
Femenino						
Dismenorrea	0	6	5	2	3	2
Vaginitis	4	0	2	1	1	1
Masculino						
Eyacuulación retardada	0	0	2	2	1	0
Impotencia	3	0	2	1	1	0

* Eventos notificados por al menos el 1% de los pacientes tratados con comprimidos de desintegración oral de clonazepam y cuya incidencia fue mayor que la del placebo.
† Indica que el valor p para la prueba de tendencia de dosis (Cochran-Mantel-Haenszel) para la incidencia de eventos adversos fue ≤0,1.
‡ Los denominadores de eventos en sistemas específicos por género son: n=240 (clonazepam), 102 (placebo) para hombres, y 334 (clonazepam), 192 (placebo) para mujeres.

Eventos adversos comúnmente observados:
Tabla 4. Incidencia de los eventos adversos más comúnmente observados* en la terapia aguda en un grupo de ensayos de 6 a 9 semanas

Evento adverso	Clonazepam (N = 574)	Placebo (N=294)
Somnolencia	37%	10%
Depresión	7%	1%
Coordinación anormal	6%	0%
Ataxia	5%	0%

* Eventos emergentes del tratamiento cuya incidencia en los pacientes tratados con clonazepam fue ≥5% y al menos el doble que en los pacientes tratados con placebo.

Síntomas depresivos emergentes del tratamiento:
En el conjunto de dos ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo, se informaron eventos adversos clasificados bajo el término seleccionado "depresión" en el 7% de los pacientes tratados con clonazepam comprimidos de disolución bucal rápida, en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo, sin ningún patrón claro de relación con la dosis. En estos mismos ensayos, se informó que los eventos adversos clasificados bajo el término "depresión" llevaron a la interrupción del tratamiento en el 4% de los pacientes tratados con clonazepam comprimidos de disolución bucal rápida, en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo. Si bien estos hallazgos son dignos de mención, los datos de la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton (HAM-D) recopilados en estos ensayos revelaron una mayor disminución en las puntuaciones de la HAM-D en el grupo de clonazepam

que en el grupo de placebo, lo que sugiere que los pacientes tratados con clonazepam no experimentaron un empeoramiento o la aparición de depresión clínica.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación previa a la comercialización de los comprimidos de disolución bucal rápida de clonazepam en el trastorno de pánico:

A continuación, se presenta una lista de términos CIGY modificados que reflejan eventos adversos emergentes del tratamiento notificados por pacientes tratados con clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida en dosis múltiples durante ensayos clínicos. Se incluyen todos los eventos notificados, excepto los ya enumerados en la Tabla 3 o en otras partes del prospecto, aquellos eventos cuya causa farmacológica fue remota, aquellos términos de evento tan generales que no aportan información, y los eventos notificados solo una vez y que no presentaron una probabilidad significativa de poner en peligro la vida. Es importante destacar que, si bien los eventos ocurrieron durante el tratamiento con clonazepam en comprimidos de disolución bucal rápida, no necesariamente fueron causados por este. Los eventos se clasifican por sistema corporal y se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Estos eventos adversos se notificaron con poca frecuencia, es decir, entre 1/100 y 1/1000 pacientes.

Cuerpo en general: aumento de peso, accidente, disminución de peso, herida, edema, fiebre, escalofríos, abrasiones, edema de tobillo, edema de pie, edema periorbitario, lesión, malestar, dolor, celulitis, inflamación localizada.

Trastornos cardiovasculares: dolor torácico, hipotensión postural.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: migraña, parestesia, embriaguez, sensación de enuresis, parestesia, temblor, dolor en la piel, calidez, sensación de plenitud, la cabeza, ronquera, hiperactividad, hipostesia, lengua gruesa, espasmos.

Trastornos del sistema gastrointestinal: malestar abdominal, inflamación gastrointestinal, malestar estomacal, dolor de muelas, flatulencia, pirosis, aumento de salivación, trastorno dental, deposiciones frecuentes, dolor pélvico, dispepsia, hemorroides. Trastornos auditivos y vestibulares: vértigo, otitis, dolor de oído, mareo por movimiento

Trastornos del ritmo y la frecuencia cardíaca: palpitaciones

Trastornos metabólicos y nutricionales: sed, gota

Trastornos del sistema musculoesquelético: dolor de espalda, fracturas traumáticas, esguinces y distensiones, dolor en la pierna, dolor en la nuca, calambres musculares, calambres en la pierna, dolor en el tobillo, dolor en el hombro, tendinitis, artralgia, hipertonía, lumbago, dolor en los pies, dolor en la mandíbula, dolor en la rodilla, hinchazón de rodilla

Trastornos de las plaquetas, el sangrado y la coagulación: hemorragia dérmica

Trastornos psiquiátricos: insomnio, desinhibición orgánica, ansiedad, despersonalización, sueños excesivos, pérdida de la libido, aumento del apetito, aumento de la libido, disminución de las reacciones, reacción agresiva, apatía, falta de atención, excitación, sensación de enojo, hambre anormal, ilusión, pesadillas, trastorno del sueño, ideación suicida, bostezos.

Trastornos reproductivos femeninos: dolor de mamas, irregularidad menstrual

Trastornos reproductivos masculinos: disminución de la eyaculación

Trastornos del mecanismo de resistencia: infección micótica, infección viral, infección estreptocócica, infección por herpes simple, mononucleosis infecciosa, moniliasis

Trastornos del sistema respiratorio: estornudos excesivos, ataque asmático, disnea, hemorragia nasal, neumonía, pleuresía.

Trastornos de la piel y apéndices: brote de acné, alopecia, xerodermia, dermatitis de contacto, enrojecimiento, prurito,

reacción pustulosa, quemaduras en la piel, trastorno de la piel.

Sentidos especiales. Otros trastornos: pérdida del gusto

Trastornos del sistema urinario: disuria, cistitis, poluria, incontinencia urinaria, disfunción de la vejiga, retención urinaria, sangrado del tracto urinario, decoloración de la orina.

Trastornos vasculares (extracardíacos): tromboflebitis en la pierna

Trastornos de la visión: irritación ocular, alteración visual, diplopía, espasmos oculares, orzuelos, defecto del campo visual, xerofthalmia.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

Abuso:

SOLFIDIN® Flash es una benzodiazepina y un depresor del sistema nervioso central (SNC) con potencial de abuso y adicción. El abuso es el uso intencional y no terapéutico de un fármaco, incluso una sola vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables. El mal uso es el uso intencional, con fines terapéuticos, de un fármaco por parte de una persona de una manera distinta a la prescrita por un profesional de la salud o para quien no fue prescrito. La drogadicción es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que pueden incluir un fuerte deseo de consumir el fármaco, dificultades para controlar el consumo (p. ej., continuar con el consumo a pesar de las consecuencias perjudiciales, priorizar el consumo de fármacos sobre otras actividades y obligaciones) y posible tolerancia o dependencia física. Incluso tomar las benzodiazepinas según lo prescrito puede poner a los pacientes en riesgo de abuso y mal uso de su medicación. El abuso y el mal uso pueden conducir a la adicción.

El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas a menudo (aunque no siempre) implican el uso de dosis superiores a la dosis máxima recomendada y, comúnmente, el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol o sustancias ilícitas, lo que se asocia con una mayor frecuencia de efectos adversos graves, como depresión respiratoria, sobredosis o muerte. Las benzodiazepinas suelen ser solicitadas por personas que abusan de drogas y otras sustancias, así como por personas con trastornos adictivos (véase ADVERTENCIAS: Abuso, uso indebido y adicción).

Las siguientes reacciones adversas han ocurrido con el abuso y/o mal uso de benzodiazepinas: dolor abdominal, amnesia, anorexia, ansiedad, agresión, ataxia, visión borrosa, confusión, depresión, desinhibición, desorientación, mareos, euforia, alteración de la concentración y la memoria, indigestión, irritabilidad, dolor muscular, dificultad para hablar, temblores y vértigo.

Se han presentado las siguientes reacciones adversas graves con el abuso o uso indebido de benzodiazepinas: delirio, paranoia, ideación y comportamiento suicida, convulsiones, coma, dificultad respiratoria y fallecimiento. La muerte se asocia con mayor frecuencia al consumo de múltiples sustancias (especialmente benzodiazepinas con otros depresores del sistema nervioso central, como opiáceos y alcohol).

Dependencia física: **SOLFIDIN®** Flash puede producir dependencia física debido a la terapia continua. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de la droga, manifestado por signos y síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de una droga. La interrupción abrupta o la reducción rápida de la dosis de las benzodiazepinas o la administración de flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, pueden precipitar reacciones agudas de abstinencia, incluyendo convulsiones, que pueden ser potencialmente mortales. Los pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas de abstinencia después de la interrupción de las benzodiazepinas o la reducción rápida de la dosis incluyen aquellos que toman dosis más altas (es decir, dosis más altas y/o más frecuentes) y aquellos que han tenido duraciones de uso más prolongadas (ver ADVERTENCIAS: Dependencia y reacciones de abstinencia).

Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, utilice una reducción gradual para suspender **SOLFIDIN®** Flash o para reducir la dosis (consulte DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN: Suspensión o reducción de la dosis de **SOLFIDIN®** Flash y ADVERTENCIAS: Dependencia y reacciones de abstinencia)

Signos y síntomas de abstinencia aguda: Los signos y síntomas de abstinencia aguda asociados con las benzodiazepinas incluyen movimientos involuntarios anormales, ansiedad, visión borrosa, despersonalización, depresión, desrealización, mareos, fatiga, reacciones adversas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, disminución del apetito), cefalea, hipoacusia, hipertensión, irritabilidad, insomnio, deterioro de la memoria, dolor y rigidez muscular, ataques de pánico, fobia, inquietud, taquicardia y temblor. Los signos y síntomas de abstinencia aguda más graves, incluyendo reacciones potencialmente mortales, incluyen catatonia, convulsiones, delirium tremens, depresión, alucinaciones, manía, psicosis, convulsiones y tendencias suicidas.

Síndrome de abstinencia prolongada: El síndrome de abstinencia prolongada asociado con las benzodiazepinas se caracteriza por ansiedad, deterioro cognitivo, depresión, insomnio, hormigueo, síntomas motores (p. ej., debilidad, temblor, espasmos musculares), parestias y tinitus que persisten más de 4 a 6 semanas después de la abstinencia inicial de la benzodiazepina. Los síntomas de abstinencia prolongada pueden durar desde semanas hasta más de 12 meses. Por lo tanto, puede resultar difícil diferenciar los síntomas de abstinencia de una posible reparación o continuación de los síntomas para los que se estaba utilizando la benzodiazepina.

Tolerancia: La tolerancia a los comprimidos de disolución rápida de clonazepam puede desarrollarse con el tratamiento continuo. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a un fármaco tras la administración repetida (es decir, se requiere una dosis mayor para producir el mismo efecto que se obtenía con una dosis menor). Si bien puede desarrollarse tolerancia al efecto terapéutico de SOLFIDIN® Flash, la tolerancia a las reacciones adversas y otros deterioros cognitivos causados por las benzodiazepinas es escasa.

Tras el tratamiento a corto plazo de pacientes con trastorno de pánico en los Estudios 1 y 2 (véase Ensayos clínicos), se retiró gradualmente la dosis a los pacientes durante un periodo de 7 semanas de ajuste descendente (interrupción). En general, el periodo de interrupción se asoció con una buena tolerabilidad y un deterioro clínico muy moderado, sin evidencia de un efecto rebote significativo. Sin embargo, no existen datos suficientes de estudios adecuados y bien controlados a largo plazo con clonazepam en pacientes con trastorno de pánico para estimar con precisión los riesgos de síntomas de abstinencia y dependencia que pueden estar asociados con dicho uso.

SOBREDOSIS

La sobredosis de benzodiazepinas se caracteriza por una depresión del sistema nervioso central que puede ir desde la somnolencia hasta el coma. En casos leves a moderados, los síntomas pueden incluir somnolencia, confusión, disartria, letargo, estado hipnótico, disminución de los reflejos, ataxia e hipotensión. En raras ocasiones, pueden presentarse reacciones paradójicas o desinhibitorias (como agitación, irritabilidad, impulsividad, comportamiento violento, confusión, inquietud, excitación y locuacidad). En casos graves de sobredosis, los pacientes pueden desarrollar depresión respiratoria y coma. La sobredosis de benzodiazepinas en combinación con otros depresores del SNC (como alcohol y opioides) puede ser mortal (véase ADVERTENCIAS: Abuso, uso indebido y adicción). Una presión arterial, una frecuencia cardíaca o una frecuencia respiratoria marcadamente anormales (bajas o elevadas) hacen sospechar que la sobredosis esté relacionada con otros fármacos o alcohol.

Para el manejo de la sobredosis de benzodiazepinas, se deben emplear medidas generales de soporte, como la administración de líquidos intravenosos y el mantenimiento de la vía aérea. El flumazenil, un antagonista específico del receptor de benzodiazepinas, indicado para la reversión total o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas en el manejo de la sobredosis de benzodiazepinas, puede provocar abstinencia y reacciones adversas, incluyendo convulsiones, especialmente en

el contexto de una sobredosis combinada con fármacos que aumentan el riesgo de convulsiones (p. ej., antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos) y en pacientes con uso prolongado de benzodiazepinas y dependencia física. El riesgo de convulsiones por abstinencia con el uso de flumazenil puede aumentar en pacientes con epilepsia. El flumazenil está contraindicado en pacientes que han recibido una benzodiazepina para el control de una afección potencialmente mortal (p. ej., estado epiléptico). Si se decide usar flumazenil, debe utilizarse como complemento, no como sustituto, del manejo de soporte de la sobredosis de benzodiazepinas. Consulte la información de prescripción de la inyección de flumazenil.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir de inmediato al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777
Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 10, 15, 25, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos de disolución bucal rápida, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad médica autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.570

Elaborado por: **LAFEDAR S.A.**

Valentín Torrã 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Entre Ríos.

Directora Técnica: M. Cristina Zuso. Farmacéutica.

Disposición: DI-2026-110-APN-ANMAT#MS

Fecha de revisión: 01/2026

11-7309/B
LR510906

